



ARTIGO ESPECIAL

Epidemiologia aplicada à pesquisa de determinantes da saúde infantil: fundamentos e métodos

Epidemiology applied to the investigation of infant health determinants: basic concepts and methods

Sandra C. P. C. Fuchs *

Resumo

Este artigo tem como objetivo discutir conceitos epidemiológicos essenciais e sua aplicação na investigação dos determinantes de doenças que acometem as crianças. A estruturação de uma pesquisa inicia, freqüentemente, pela formulação de uma hipótese e segue com a escolha de um delineamento, em que são definidos os fatores em estudo, o desfecho, a população a ser investigada e as estratégias empregadas na sua execução. Nos estudos observacionais (transversais, de coorte, de casos e controles), o investigador quantifica metodicamente os fenômenos a partir da observação, enquanto que nos experimentais (ensaio clínico randomizado), manipula ativamente a exposição. Os estudos transversais são os de mais fácil realização, pois o fator em estudo e o desfecho são aferidos simultaneamente em uma população definida. Nos estudos de coorte, caracteriza-se a presença ou ausência do fator em estudo, e segue-se a população por um período de tempo suficiente para identificar a ocorrência do desfecho. Nos estudos de casos e controles, os participantes são selecionados pela presença ou ausência de doença, e investigam-se as exposições progressas que possam associar-se como desenvolvimento desta doença. O ensaio clínico é o delineamento experimental que mais se assemelha ao experimento de laboratório e permite que o investigador determine quem será exposto.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(3):132-138: estudos observacionais, infantil, intervenção, métodos.

A Epidemiologia é a ciência que estuda a distribuição e os determinantes das freqüências de doenças em populações, através da quantificação e interpretação dos fenômenos. Inicialmente, foi empregada na investigação das epidemias. Posteriormente, passou também a ser utilizada na investigação de doenças não transmissíveis, tornando-se necessário adaptar ou criar metodologia específica. Desde então, a Medicina, muito fortemente assentada na observação e descrição de doenças, tem incorporado o método

Abstract

Epidemiologic principles and methods have been widely employed in clinical research. The purpose of this paper is to discuss basic epidemiological concepts applied to the investigation of the determinants of infant diseases. The theoretical framework outlines the hypothesis of the investigation. The design of the study is chosen accordingly. Exposure and outcome are defined, and the sampling criteria and the strategies for its implementation are specified. The researcher can be an observer (as in cross-sectional, cohort and case-control studies) or can determine who will be exposed in the experimental studies (clinical trials). Cross-sectional study is the easiest one to conduct, since exposure and outcome are assessed simultaneously in a well-defined population. In a cohort study, a group of people is assembled according to the exposure and followed over time to detect who will develop the outcome. In a case-control study, people are selected based on disease status. Then, they are investigated about previous exposures which could be associated with the development of the disease. The investigator allocates the exposure and then follows the participants to assess the outcome in clinical trials. Contrasting with the experiment developed in laboratory, the subjects are human beings.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(3):132-138: observational studies, infant, intervention, methods.

epidemiológico na quantificação sistematizada do conhecimento. Paralelamente a esse impulso, a disponibilidade de computadores e de programas estatísticos permitiram que a Estatística e a Informática passassem a fazer parte do dia-a-dia do pesquisador. A Epidemiologia embora disponha de um arcabouço amplo e extenso de conhecimentos, emprega alguns conceitos essenciais na formulação de questões de pesquisa. Esses, aplicados à investigação de doenças que acometem as crianças, constituem o tema deste artigo.

O processo de investigação é freqüentemente desencadeado ao formular-se uma questão e gerar-se uma hipótese de pesquisa. Segue-se pela estruturação do desenho da

* Doutora em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Professora Adjunta do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina, da UFRGS.

pesquisa, em que são definidos os fatores em estudo (características relacionadas à ocorrência do fenômeno saúde-doença), o desfecho (evento de interesse), a população a ser investigada e as estratégias empregadas na sua execução. Essas características envolvem a escolha de um delineamento de pesquisa.

Nos estudos observacionais os pesquisadores frequentemente quantificam os fenômenos através da observação sistematizada, não interferindo sobre a presença dos fatores em estudo. Por outro lado, nos estudos experimentais ou de intervenção, o investigador manipula a exposição. A maior parte dos estudos epidemiológicos é constituída de estudos observacionais.

A Figura 1 resume os delineamentos observacionais clássicos em Epidemiologia, que serão discutidos a seguir¹. O planejamento de uma pesquisa envolve a caracterização de um grupo geográfica e temporalmente definido, identificado como parte de uma população, em sentido estrito. Considerando-se a exposição a fatores de risco como uma experiência contínua, após um determinado período de tempo, aumenta a probabilidade de que um indivíduo dessa população desenvolva uma doença. No estudo transversal, a exposição a fatores de risco e a presença da doença são investigadas simultaneamente durante um período relativamente curto de tempo. No estudo de coorte, inicia-se pela caracterização de uma população relativamente grande de indivíduos como expostos ou não a um fator de risco. Seguem-se esses indivíduos durante um período de tempo suficiente para que a doença possa se manifestar, e identificam-se todos os "casos" novos de doença. No estudo de casos e controles, a direcionalidade é invertida, isto é, seleciona-se uma amostra de indivíduos portadores de doença (casos) e investiga-se uma exposição passada que possa estar associada com o desenvolvimento da doença. Estima-se o risco decorrente dessa exposição, comparando-se a exposição prévia ao mesmo fator de risco em outro grupo sem doença (controles).

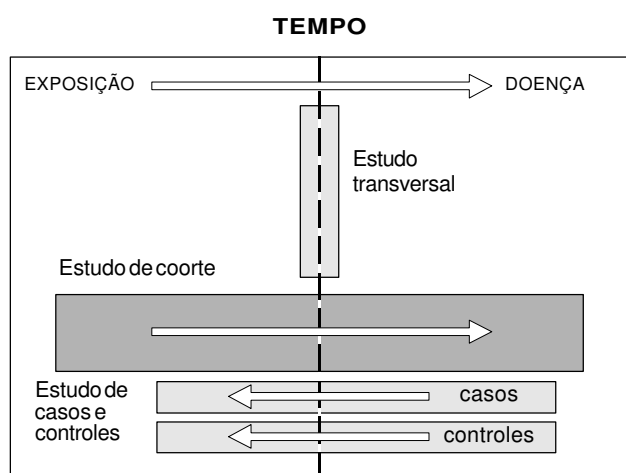


Figura 1. Representação esquemática dos delineamentos observacionais de pesquisa.

Estudo transversal

Em 1982, realizou-se, em Pelotas, um estudo perinatal para identificar as características das crianças nascidas neste ano e de suas famílias². As gestantes foram entrevistadas, durante a hospitalização para o trabalho de parto, sobre idade materna, número de filhos, frequência ao serviço pré-natal, hábito de fumar, escolaridade e renda. Coletaram-se ainda outras informações como: tipo de parto, idade gestacional, peso de nascimento e sexo do recém-nascido. Considerando-se exclusivamente essa etapa da pesquisa, em que as variáveis, exposição e desfecho, foram investigadas concomitantemente sobre um único ponto no tempo ou considerando um pequeno intervalo de tempo, trata-se de um estudo transversal (survey, cross-sectional). O delineamento transversal poderia incluir, por exemplo, a investigação sobre o hábito de fumar das gestantes (exposição) de uma população claramente definida e quantificada (gestantes que procuraram os hospitais devido ao trabalho de parto, em Pelotas, no ano de 1982) e a frequência de baixo peso de nascimento (desfecho).

Um dos empregos mais frequentes do delineamento transversal é a quantificação da prevalência de doenças. Pode-se avaliar, por exemplo, a frequência de partos cesarianos a partir de uma fração, em que o numerador é constituído pelo número de gestantes submetidas à cesariana e o denominador, por todas as parturientes hospitalares de Pelotas, no ano de 1982³. Geralmente estuda-se toda a população ou uma amostra representativa da população da qual aquela foi selecionada. Os estudos transversais, como os demais estudos observacionais, são propensos à ocorrência de erros sistemáticos (vieses) na seleção dos participantes, na aferição dos fatores em estudo e do desfecho e na identificação de associações, devido à presença de fatores de confusão. Se uma proporção relativamente grande das gestantes não fosse entrevistada, a amostra selecionada deixaria de representar a população de origem. As gestantes que não fossem entrevistadas ou para as quais não fosse obtida informação sobre o tipo de parto acarretariam perdas no numerador ou no denominador da fração, resultando em prevalências acima ou abaixo do valor real, podendo invalidar o estudo, dependendo da magnitude⁴.

O estudo transversal também pode ser empregado no teste de hipóteses, por exemplo, para testar se a prevalência do hábito de fumar é maior entre as gestantes com menor escolaridade do que entre aquelas com maior escolaridade⁵. Para tal, calcula-se a razão de prevalência, ou seja a prevalência do hábito de fumar entre as mulheres com menor escolaridade comparativamente à prevalência do mesmo hábito entre as mulheres de maior escolaridade. A razão entre essas prevalências quantifica em que medida o hábito de fumar associa-se ao nível sócio-econômico. Se a prevalência for de 53,6% entre as analfabetas (categoria exposta) e de 30,1% entre as gestantes com nove ou mais anos de escolaridade (categoria não exposta), a razão de prevalência será de 1,78. O valor superior a um, nesse exemplo de 1,78, indica que as analfabetas apresentam um risco 78% maior de

fumarem durante a gestação comparativamente às gestantes com nove ou mais nos de escolaridade. A razão de prevalência igual a um, indica ausência de associação e, se fosse menor do que um indicaria que as analfabetas fumam menos freqüentemente do que as com maior escolaridade (efeito protetor).

Como o processo de observação ocorre em um corte transversal único, geralmente não é possível distinguir a seqüência temporal entre exposição e desfecho, ou seja, se a presença da exposição causou o desfecho, ou o desfecho é que levou à ocorrência da exposição. Assim, por exemplo, se o hábito de fumar e o nível sócio-econômico são aferidos simultaneamente não se pode estabelecer uma relação temporal de causa e efeito. Portanto, não é possível afirmar que as desigualdades sociais é que levam a gestante ao hábito de fumar, ou o inverso, o hábito de fumar da gestante é que gera maior pobreza.

Os estudos transversais tornaram-se difundidos devido à maior facilidade e o menor custo dispendidos na sua realização. A principal fonte de dados dos estudos transversais constitui-se de pesquisas de base populacional. As informações coletadas para fins assistenciais e os registros institucionais são outras fontes de dados. Além do problema da representatividade da base amostral, que afeta principalmente o denominador, a ausência de validade pode dever-se às características do instrumento empregado na coleta de dados, a qualidade dos registros e a variabilidade inter e intra-avaliadores.

Estudo de coorte

O estudo de coorte recebeu essa denominação devido à semelhança com as legiões do Império Romano. Coorte era um décimo de uma legião cujos membros eram jovens da mesma idade, recrutados em uma determinada localidade, que se deslocavam agrupados; não eram substituídos em caso de morte e eram dispersos apenas ao final do alistamento militar. À semelhança das coortes romanas, há homogeneidade na composição da coorte de expostos (pela presença da exposição) e de não expostos (pela ausência da exposição).

Os participantes de um estudo de coorte (estudo longitudinal, estudo de *follow-up*) freqüentemente são recrutados a partir de um estudo transversal, em que se identificam os indivíduos expostos (coorte de expostos) e não expostos (coorte de não expostos) e excluem-se aqueles que já apresentam a doença ou condição de interesse. Dessa forma, pode-se estabelecer uma seqüência temporal de eventos, ou seja, o fator em estudo (hábito de fumar materno) antecede temporalmente a ocorrência do desfecho (baixo peso de nascimento), o que contribui para aumentar a probabilidade de que uma associação entre um fator de risco e uma doença seja causal.

No estudo transversal descrito anteriormente, as gestantes entraram no estudo na hospitalização para o trabalho de parto e tiveram identificadas suas características biológicas,

sócio-econômicas, etc. A observação dessas gestantes, categorizadas como expostas ou não a um menor nível de renda, e o seu seguimento até o sétimo dia após o parto, para avaliar a mortalidade perinatal, caracterizam um estudo de coorte².

Os estudos de coorte podem constituir-se de coortes fechadas ou dinâmicas. Na coorte de Pelotas, de 1982, os recém-nascidos identificados como expostos ou não expostos a menor nível sócio-econômico foram seguidos até o sétimo dia de vida, e identificaram-se os óbitos neonatais precoces. Uma vez que as crianças foram alocadas ao nascimento, e todas foram seguidas por um período de tempo fixo (sete dias), e sua participação modificou-se apenas pelo óbito, caracteriza-se uma coorte fechada. Na coorte dinâmica, ou aberta, os participantes entram e saem a qualquer momento do estudo, resultando em uma composição e tempo de seguimento variáveis.

O seguimento dos indivíduos desde a exposição até o desenvolvimento da doença ou o final do período de observação permite detectar todos os "casos" novos de doença. Portanto, esse delineamento permite avaliar a incidência de doença. No exemplo anterior, pode-se calcular a incidência cumulativa de óbitos na população, seguida desde o nascimento até o sétimo dia de vida, através de uma fração cujo numerador é o total de óbitos durante o período e o denominador é toda a população alocada no início do estudo. Assim, dos 5914 recém-nascidos, morreram 97, o que resulta em um coeficiente de mortalidade neonatal precoce de 16,4/1000 nascimentos. A incidência cumulativa oscilaria entre zero, se nenhum recém-nascido tivesse morrido, e 1, se todos tivessem morrido.

Contudo, freqüentemente, os participantes de uma coorte possuem características que os tornam membros de um grupo por períodos de tempo, mais do que por intervalos fixos. Mede-se então a ocorrência de doença sobre qualquer intervalo em que o indivíduo tenha estado sob observação. Esses intervalos são chamados de unidades pessoa-tempo de observação, e o somatório de observações de unidades pessoa-tempo, nos membros de uma população, constitui o denominador da taxa de incidência. Outro exemplo, empregando-se a coorte de Pelotas de 1982, é o cálculo da taxa de mortalidade infantil. Entre os 5914 recém-nascidos, 215 crianças morreram, 750 não foram localizadas e 4949 sobreviveram até o primeiro aniversário. A taxa de mortalidade infantil foi calculada a partir de um numerador com 215 óbitos e um denominador em que 4949 crianças contribuíram para a observação de todo o período e, para as 750 crianças não localizadas, assume-se que elas tenham contribuído para a observação com metade do período. Caracterizadas a incidência cumulativa e a taxa de incidência, fica claro que em uma coorte fechada podem ser calculadas as duas medidas de incidência, enquanto que, na coorte aberta, apenas a última pode ser calculada⁶.

Além de calcular-se o número de casos novos de doença que se originam em um determinado período de tempo, pode-se calcular em que medida uma exposição se associa com o desenvolvimento de uma doença. Nos estudos de



coorte esta associação é investigada através de uma medida de efeito, o risco relativo. Por exemplo, quantificando-se a magnitude da associação entre o hábito de fumar durante a gestação e a incidência de baixo peso de nascimento. Calcula-se o risco relativo através de uma razão entre duas incidências, por exemplo, a incidência de recém-nascidos de baixo peso entre as mulheres fumantes e a incidência de recém-nascidos de baixo peso entre as mulheres não fumantes. A interpretação dos valores do risco relativo é semelhante àquela descrita para a razão de prevalência.

Estudos de coorte freqüentemente são desenhados para representarem a população geral, o que garante ampla generalização dos resultados às expensas de custos elevados. Algumas dificuldades na condução desses estudos incluem a delimitação da população e o seu seguimento por um período suficientemente longo para que o desfecho de interesse possa ocorrer. Evidentemente, a população estudada deve ser grande ou a doença suficientemente freqüente, para que um número mínimo de indivíduos apresente a doença ao final do seguimento. Um potencial viés nos estudos de coorte é a migração de membros entre as coortes de expostos e não expostos⁷. A gestante, após responder afirmativamente sobre o hábito de fumar, poderia parar de fumar. Mudanças no sentido oposto também poderiam ocorrer, isto é, uma gestante, depois de ter sido identificada como membro da coorte de não expostas, poderia iniciar o hábito de fumar. O pesquisador deve ser capaz de detectar essas mudanças e levá-las em conta na análise dos dados. Além das dificuldades de ordem prática e econômica, o seguimento de indivíduos nem sempre localizáveis e acessíveis pode propiciar a perda de participantes. Uma vez que os indivíduos perdidos diferem daqueles que permanecem sob observação, dependendo da magnitude das perdas, a população inicialmente em estudo pode não representar a população de origem. Considerando-se que a grande maioria dos estudos apresenta perda de participantes, em termos práticos, se a proporção for superior a 20%, pode enviesar o estudo. Contudo, esse não é um número mágico, e mesmo perdas de menor magnitude podem enviesar o estudo se distribuírem-se desigualmente entre as coortes de expostos e não expostos.

Por essas e outras razões, tais como a exposição de interesse não ser usual na população geral e a necessidade de grandes amostras, freqüentemente selecionam-se coortes de indivíduos expostos representativas de subgrupos limitados da população¹. Nesse caso, deve-se ter cautela ao selecionar-se uma coorte de indivíduos não expostos. Particularmente nessa situação, deveria ser considerada a possibilidade de que outras características pudessem afetar a probabilidade de doença e a comparabilidade entre os grupos. Por exemplo, se as gestantes fumantes não realizassem pré-natal e fossem identificadas em suas residências. As gestantes não fumantes, por outro lado, poderiam procurar atendimento pré-natal porque têm maior cuidado com a saúde. Essas gestantes, portanto, teriam maior probabilidade de ter detectada uma intercorrência que pudesse afetar o peso de nascimento do recém-nascido. Assim, não seria a ausência do

hábito de fumar que propiciaria maior peso de nascimento ao recém-nascido, mas um maior número de consultas durante a gestação é que aumentaria a detecção e o tratamento de complicações.

A aplicação desse delineamento à investigação de questões clínicas, muitas vezes, envolve o seguimento apenas da coorte de indivíduos expostos. Ao prescindir-se do grupo de não expostos inviabiliza-se a comparação de incidências e, conseqüentemente, a medida do risco relativo. Contudo, o seguimento apenas da coorte de expostos permite quantificar a taxa de incidência da doença.

Estudo de casos e controles

Em um estudo de casos e controles (*case-control study*), compara-se um grupo de pessoas que apresenta uma determinada doença (casos) com outro grupo de indivíduos que não possui a doença (controles), em relação à exposição prévia a um fator em estudo. Assim, por exemplo, ao estudarem-se fatores de risco para diarreia complicada por desidratação moderada a grave em crianças menores de dois anos, recrutaram-se, como casos, crianças com diarreia aguda e desidratação de segundo a terceiro grau, e como controles crianças sem diarreia nas últimas duas semanas⁸. O sentido da investigação é inverso àquele do estudo de coorte, isto é, partindo-se do diagnóstico de diarreia grave (desfecho), busca-se uma exposição prévia a um ou mais fatores de risco. No exemplo citado, identificou-se que os casos coabitaram com um maior número de crianças pequenas do que os controles. Assim, a presença de duas crianças pequenas na casa associou-se com um risco aproximadamente três vezes maior de desenvolver diarreia grave, comparativamente às crianças que conviviam com no máximo uma criança. O recrutamento de casos pode basear-se em um registro de diagnósticos referente a um longo período de tempo, portanto, casos prevalentes ou os casos podem ser incluídos à medida que são diagnosticados, portanto, casos incidentes. Na segunda alternativa, o pesquisador detém maior controle sobre os critérios diagnósticos de doença, na determinação da exposição e sobre a qualidade das aferições.

A decisão sobre qual o grupo controle mais adequado é, talvez, a maior dificuldade desse tipo de estudo⁹. As fontes mais freqüentes de controles são uma amostra da população da qual provêm os casos, pessoas que buscam atendimento médico na mesma instituição onde o caso foi identificado e vizinhos dos casos. Os casos recrutados em hospitais freqüentemente procedem de uma área geográfica não determinada, o que torna difícil a caracterização da população de origem e, conseqüentemente, a identificação de controles representativos da população. Um problema adicional é a disponibilidade de meios para a identificação de controles, tais como listagens telefônicas, de eleitores, etc. Essas técnicas são adequadas para locais onde a listagem permite cobertura completa ou quase total da população.

A seleção de controles hospitalares é particularmente empregada, porque esses são acessíveis e estão disponíveis. Adicionalmente, pode se presumir que o padrão de referência é, teoricamente, semelhante ao dos casos e as informações são obtidas com qualidade semelhante. Contudo, frequentemente os hospitais são centros de referência para algumas doenças, mas não para outras e não há como estabelecer que casos e controles pertençam à mesma população de origem sem validar essa informação. Os controles hospitalares geralmente são portadores de alguma doença e essa também pode afetar a frequência do fator em estudo. Por exemplo, supondo que, no exemplo de diarreia grave, a exposição de interesse fosse o uso de antimicrobianos. Se o grupo controle fosse constituído de crianças sem diarreia, atendidas devido à otite média aguda recorrente, a seleção desse carrearía uma exposição elevada de uso de antimicrobianos. A consequência seria identificar controles com uma probabilidade artificialmente maior de exposição ao fator em estudo.

Controles de vizinhança são potenciais participantes do estudo que não apresentam o desfecho de interesse e residem na mesma comunidade, próximos do caso. Geralmente, selecionam-se controles de vizinhança para assegurar-se que casos e controles pertençam à mesma população e, teoricamente, possuam acesso similar ao serviço de saúde. Assim, se os controles adquirissem a mesma doença, poderiam ser identificados como casos. A identificação de controles de vizinhança pressupõe que seja realizada uma busca por pessoas elegíveis de porta-em-porta, o que exige maior supervisão para que as regras de localização sejam plenamente atendidas e não sejam ignoradas as casas com pessoas ausentes. Esse tipo de controle seleciona pessoas semelhantes quanto a condições sócio-econômicas, ambientais e outros fatores que determinam a residência na mesma vizinhança. Portanto, não se constituem no grupo controle mais eficiente para testar hipóteses que envolvam essas características. Cada tipo de controle apresenta vantagens e desvantagens e, muitas vezes, é preciso selecionarem-se dois tipos de controles, para compararem-se os resultados. A proporção mais frequentemente adotada em relação ao número de controles por caso é de 1:1 mas, face à dificuldade ou o custo de recrutarem-se casos, pode ser ampliada para 2, 3, 4, ou até mesmo, 5 controles para 1 caso. O recrutamento de mais de 5 controles por caso torna-se ineficiente. Na investigação de doenças raras, esse delineamento é o mais adequado e sua medida de efeito, a razão de produtos cruzados (razão de odds), aproxima-se do risco relativo. Interpreta-se a razão de produtos cruzados se forma similar a razão de prevalência e o risco relativo.

Os estudos de casos e controles são particularmente aplicáveis a doenças que necessitam atendimento médico, como, por exemplo, diarreia grave, pneumonia, meningite, fraturas, etc. Doenças relativamente agudas oferecem menor potencial para vieses, pois permitem discriminar os fatores que causaram a doença daqueles que ocorreram após o seu início. Um dos potenciais vieses desse delineamento decorre da obtenção de informações sobre exposições prévi-

as aos fatores de risco, seja porque essas frequentemente não estão registradas ou porque dependem da memória do entrevistado, portador de diferentes estímulos para recordá-las, se caso ou controle. Em um estudo de casos e controles, a avaliação correta do efeito de uma exposição requer que, anteriormente à essa (linha de base), todos os indivíduos sejam suscetíveis. Assim, casos e controles deveriam ser semelhantes em relação aos fatores que possam ter afetado tanto o desenvolvimento de doença quanto a oportunidade de exposição. O exemplo a seguir mostra como foi minimizado esse potencial viés. Em 1985, realizou-se um estudo para avaliar o efeito protetor do aleitamento materno sobre a mortalidade infantil por doenças infecciosas¹⁰. Selecionaram-se, como casos, crianças que morreram devido a uma doença infecciosa e, como controles, crianças residindo na mesma vizinhança dos casos. Uma vez que o peso de nascimento muito baixo eleva o risco de uma criança morrer e também reduz a probabilidade dela ser aleitada, evitou-se esse viés excluindo-se todas as crianças (casos e controles) com peso de nascimento menor que 1500 gramas. Outro viés de seleção possível poderia ocorrer se houvesse muitos óbitos domiciliares por diarreia. Pode-se pensar que as crianças que morrem antes de chegar ao hospital moram mais longe, têm pais com menor renda e, talvez, menor escolaridade. Conseqüentemente, uma amostra que excluísse esses casos não representaria os casos mais graves de diarreia.

Os estudos de casos e controles frequentemente são comparados aos estudos de coorte quanto a vantagens, desvantagens e força da evidência na caracterização de uma relação causa-efeito. Em relação às vantagens, os estudos de casos e controles podem ser realizados em um menor intervalo de tempo, não necessitam amostras tão grandes e são, portanto, mais econômicos. Considerando-se os custos de um projeto de pesquisa, uma das vantagens dos estudos de casos e controles é a possibilidade de identificarem-se simultaneamente diversos fatores de risco independentes. A caracterização de uma associação, contudo, não representa necessariamente uma relação causal, mas nem por isso menos importante. Ao investigar-se o efeito do estado nutricional sobre a ocorrência de diarreia grave, deve-se considerar o efeito de variáveis de confusão, como a amamentação. Assim, uma criança tem maior probabilidade de ser desnutrida se não for amamentada. Por outro lado, uma criança não amamentada tem maior risco de apresentar diarreia grave. Dessa forma, a ausência de aleitamento materno é um fator que pode estar confundindo a associação entre desnutrição e diarreia grave. Empregando-se regressão logística, uma técnica de análise multivariada, é possível controlar-se para a presença de fatores de confusão e identificar-se um fator de risco independente.

A força da evidência que esse delineamento oferece depende da adoção de medidas que suprimam ou minimizem o potencial para vieses. Muitos estudos de casos e controles ofereceram evidências tão contundentes que praticamente dispensaram a realização de outros estudos com outros delineamentos. Alguns exemplos são a administração

de drogas a gestantes, talidomida e dietilestilbestrol, que causaram, respectivamente, focomiélia e anomalias nos genitais dos recém-nascidos.

Ensaio clínico

Ensaio clínico (clinical trial) é um estudo de intervenção realizado em seres humanos¹¹. Alguns autores chamam esse delineamento de experimento, pela semelhança com o modelo experimental de laboratório. Contudo, esse termo não qualifica adequadamente o ser humano como objeto de pesquisa. O ensaio clínico é o modelo investigacional que oferece maior evidência para o estabelecimento da relação causa-efeito. O pesquisador deixa a posição de observador, assumida nos delineamentos anteriores, e passa a determinar quem receberá a intervenção e quem receberá o placebo ou o tratamento alternativo. Uma vez que a alocação dos participantes para o grupo de intervenção ou grupo controle é randomizada, cada membro do estudo tem igual chance de receber o tratamento ou o placebo. O objetivo da randomização é garantir que os grupos de intervenção e controle sejam o mais semelhante possível em relação a características conhecidas e desconhecidas e que as diferenças, identificadas ao final do estudo, possam ser atribuídas à intervenção.

Algumas características adicionais são freqüentemente empregadas para qualificar esse delineamento, como por exemplo, controlado e "duplo-cego". O primeiro adjetivo, controlado, é redundante pelas próprias características do delineamento. Contudo, acrescenta-se uma informação pertinente ao especificar-se qual o grupo controle. "Cegamento" refere-se ao desconhecimento dos tratamentos que estão sendo administrados aos participantes de um estudo. Dependendo de quem desconhece o tratamento é chamado "duplo-cego" (pacientes e pesquisadores), "triplo-cego" (pacientes, pesquisadores e médicos) ou "uni-cego" (apenas os pacientes). Investigadores, médicos e pacientes têm sua própria impressão sobre qual o melhor tratamento. O "cegamento" dos investigadores, que com freqüência também são os médicos dos pacientes, impede que esses tomem decisões ou realizem procedimentos adicionais para cuidar de seus pacientes. Além disso, permite que as mensurações dos efeitos dos tratamentos sejam independentes. Um delineamento desenhado para testar a efetividade de uma nova solução de reidratação oral poderia ser descrito como ensaio clínico controlado por solução de reidratação oral da OMS para testar a efetividade da solução de reidratação oral à base de arroz no tratamento da desidratação.

Os ensaios clínicos geralmente respondem a questões de eficácia ou efetividade. Eficácia é a identificação de que um tratamento funciona quando corretamente administrado a um grupo altamente cooperativo de indivíduos, mantidos sob condições estritas de observação. Efetividade é a constatação de que um tratamento traz mais benefício do que prejuízo quando prescrito a um grupo de indivíduos, que podem aceitá-lo ou rejeitá-lo segundo o seu julgamento. A

avaliação de eficácia é assegurada pela máxima adesão ao tratamento. Na investigação de efetividade, as condições são aquelas usuais da prática médica, em que alguns participantes aderem mais do que outros, e alguns não aderem. No exemplo citado anteriormente, um ensaio de eficácia envolveria pacientes hospitalizados recebendo os dois sais de reidratação oral, administrados na dose e nos intervalos preconizados. Um ensaio de efetividade poderia ser realizado ambulatorialmente, ao prescrever-se uma das soluções para os pacientes que consultassem com diarreia e apresentassem algum grau de desidratação.

O desenho do ensaio clínico envolve a identificação de uma amostra de indivíduos potencialmente elegíveis, a partir da qual fazem-se as exclusões, restando aqueles passíveis de randomização. Uma vez randomizados para o grupo de tratamento ou grupo controle, os indivíduos recebem a intervenção ou o tratamento alternativo (ou placebo) e são acompanhados por um período de tempo, ao final do qual são comparados os efeitos dos tratamentos. Deve-se chamar a atenção que as comparações envolvem o efeito dos tratamentos ao final do estudo e não dentro do mesmo grupo, antes e depois do tratamento.

A primeira comparação pertinente envolve a verificação da homogeneidade dos grupos após a randomização. Se a amostra for suficientemente grande e a randomização for adequada, os grupos deverão ser muito semelhantes em relação às características avaliadas. Supondo que, no estudo de sais de reidratação, fosse randomizada uma amostra de 100 crianças e que houvesse um desequilíbrio na alocação dos dois grupos em relação ao grau de desidratação das crianças. Aquelas com menor grau de desidratação situando-se em maior proporção no grupo que recebeu a solução à base de arroz, e, no grupo que recebeu os sais de reidratação da OMS, ficando aquelas com desidratação mais intensa. Ao identificar-se um efeito mais acentuado no grupo dos sais à base de arroz, restaria a dúvida sobre se o nível de desidratação não confundiu os resultados.

Amostras menores, mesmo submetidas a uma randomização adequada, podem ficar desbalanceadas em relação às características dos indivíduos tão somente pelo acaso. No exemplo citado, se o estudo já tivesse sido concluído, seria necessária uma análise adicional controlando para o efeito confundidor do grau de desidratação. Igualmente importantes são o estabelecimento da magnitude do efeito que se quer detectar e o modo como será avaliado o efeito do tratamento para decidir-se sobre a efetividade ou eficácia da solução. Essas duas questões devem fazer parte do planejamento do estudo. Assim, pode-se medir a efetividade pelo volume de solução ingerida pela criança, pelo número de episódios de vômitos e evacuações durante o estudo, pelo peso ao final do seguimento, pelo tempo decorrido até a restauração da hidratação, etc. Para cada uma dessas medidas, pode-se estabelecer qual o efeito mínimo necessário para que a solução seja considerada efetiva ou eficaz, diferindo significativamente de sua alternativa. A significância estatística, obtida na análise das diferenças entre os tratamentos, não

implica relevância do ponto de vista clínico. Assim, se ao final do tratamento as crianças que ingeriram uma das soluções, receberam um volume de 50 ml de soro a mais do que o outro grupo, deve-se perguntar se a ingesta desse volume é relevante no tratamento da desidratação.

Finalizando, deve-se enfatizar que o melhor tratamento não pode ser identificado como tal se não for comparado com a melhor alternativa disponível. Simplesmente descrever a proporção de cura, melhora ou sucesso não identifica um tratamento como efetivo ou eficaz, uma vez que outros fatores poderiam estar agindo. Seja pelo curso clínico da doença evoluir em direção a cura, pela atenção dispendida ao paciente fazer com que esse mude seu comportamento, ou pela manifestação extrema de doença em uma segunda medida mostrar-se menos intensa, os ensaios não controlados não permitem a completa avaliação de uma intervenção.

Referências bibliográficas

1. Kelsey J, Thompson WD, Evans AS. *Methods in Observational Epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1986.
2. Victora CG, Barros FC, Vaughan JP. *Epidemiologia da Desigualdade*. São Paulo: Hucitec, 1988.
3. Barros FC, Vaughan JP, Victora CG, Huttly SRA. Epidemic of caesarean sections in Brazil. *Lancet* 1991;338:167-69.
4. Walker AM. *Observation and Inference: an introduction to the methods of epidemiology*. Massachusetts: Epidemiology Resources Inc; 1991.
5. Halal IS, Victora CG, Barros FC. Determinantes do hábito de fumar e seu abandono durante a gestação em localidade urbana na região sul do Brasil.
6. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology im Medicine*. Boston: Little Brown and Company, 1987.
7. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica: bases científicas da conduta médica*. Tradução de Maria Inês Schmidt, Bruce B. Duncan, Fernando Thomé, Sandra C. Fuchs, Leila B. Moreira, Paulo M. Zimmer, Lúcia Pellanda. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989.
8. Fuchs SC, Victora CG. As características nutricionais são fatores de risco para desenvolver diarreia complicada por desidratação moderada a grave? *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. 1993;13(3):136-144.
9. Schlesselman JJ. *Case-Control Studies: design, conduct, analysis*. New York: Oxford University Press, 1982.
10. Victora CG, Smith PG, Vaughan JP et al. Evidence for protection by breast-feeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil. *Lancet* 1987;319:22.
11. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. Boston: John Wright, PSG Inc, 1983.

Endereço para correspondência:

Rua Ramiro Barcelos, 2600 - sala 415
CEP 90035-003 - Porto Alegre, RS.
Fone: 330.1380 - Fax: 330.1380